

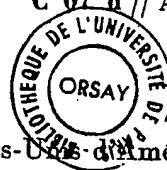
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
 MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE
 SERVICE
 de la PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

BREVET D'INVENTION

P. V. n° 100.340

N° 1.515.629

Classification internationale : C 07 d // A 61 k



Nouveaux carbazoles et leur procédé de préparation.

Société dite : MILES LABORATORIES, INC. résidant aux États-Unis d'Amérique.

Demandé le 24 mars 1967, à 16^h 43^m, à Paris.

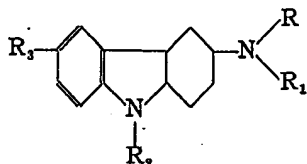
Délivré par arrêté du 22 janvier 1968.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 9 du 1^{er} mars 1968.)

(Demande de brevet déposée aux États-Unis d'Amérique le 25 mars 1966, sous le n° 537.293, au nom de M. Robert Norman SCHUT.)

La présente invention a pour objet des dérivés de carbazoles; et plus particulièrement une série de 3-amino-1,2,3,4-tétrahydrocarbazoles qui ont des propriétés pharmacologiques.

Les composés de l'invention peuvent être représentés par la formule développée suivante :



dans laquelle :

R est H ou un alcoyle inférieur;

R₁ est H ou un alcoyle inférieur; ou bien

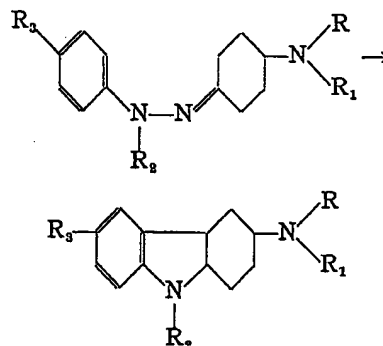
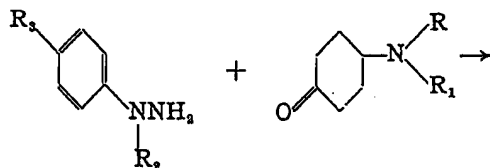
est un radical hétérocyclique mono-

cyclique contenant un ou deux hétéroatomes tels que l'azote, l'oxygène ou le soufre et dans lequel au moins un des hétéroatomes est l'azote;

R₂ est H ou un alcoyle inférieur; et

R₃ est H, OH ou un alcoxy inférieur.

Ces composés sont facilement obtenus par la synthèse de l'indole selon le procédé Fischer en utilisant la phénylhydrazine et la cétone appropriées en vue de former la phénylhydrazone qui par fermeture du noyau en présence d'un acide ou par des moyens thermiques donne le carbazole désiré. Les réactions liées à la synthèse des composés de l'invention peuvent être illustrées de la façon suivante :



dans laquelle R, R₁, R₂, et R₃ sont tels que définis ci-dessus.

L'agent de cyclisation acide peut être n'importe quel hydracide halogéné courant tel que HCl, HBr ou HI ou n'importe quel acide minéral courant tel que H₂SO₄ ou H₃PO₄, un acide organique tel que l'acide acétique ou un acide de Lewis tel que BF₃ ou ZnCl₂.

Les 3-amino-1,2,3,4-tétrahydrocarbazoles ainsi obtenus peuvent être mis sous la forme de tout sel désiré tel que le chlorhydrate, le bromhydrate, le maléate, l'oxalate ou analogues. Bien que les sels acceptables en pharmacie soient utilisés de préférence, d'autres sels pouvant être toxiques peuvent avoir leur utilité, par exemple, pour séparer le composé désiré des mélanges dans lesquels il se trouve et pour des utilisations autres que pharmacologiques.

Quand ils se présentent sous la forme d'un sel d'addition d'acide acceptable en pharmacie, les composés de l'invention sont utiles comme agents analgésiques.

Il est bien entendu que le présent brevet ne couvre pas les applications thérapeutiques des produits obtenus.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

Exemple 1. — 3-méthylamino-1,2,3,4-tétrahydro-carbazole.

A. 4-méthylaminocyclohexanol. On dissout un échantillon de 230 g de sulfate de p-méthylaminophénol dans 800 ml d'une solution aqueuse de méthanol (1/3). On effectue une hydrogénation à 100 °C sous une pression de 105 bars en utilisant comme catalyseur 1,0 g de bioxyde de ruthénium. L'hydrogénation est achevée en deux heures environ. On peut éliminer le catalyseur par filtration et distiller sous vide la plus grande partie du solvant. On ajoute une solution de soude caustique à 20 % (200 ml) au sirop résiduel et on extrait d'une façon continue la solution résultante à l'aide de CHCl_3 pendant 24 heures. On sèche l'extrait et on le concentre puis on distille sous vide le résidu et on obtient 123 g de produit, point d'ébullition : 105-110 °C (5 mm). On verse le produit dans de l'éther anhydre en vue de former des cristaux blancs (108 g), point de fusion : 78-79 °C. Dans un autre essai, le point de fusion est de 88-89 °C. Cette différence entre les points de fusion peut être due aux quantités variables d'isomères *cis* et *trans*.

Analyse : $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}$.

Calculé (%) :

N : 10,85.

Trouvé (%) :

N : 10,59.

B. 4-méthylaminocyclohexanone. On ajoute une solution de 90 g de benzophénone dans 200 ml de benzène à un mélange de 12,9 g (0,10 mole) de 4-méthylaminocyclohexanol et de 33 g de t-butyrate de potassium dans 300 ml de benzène sec. On agite le mélange à température ambiante sous une atmosphère d'azote pendant 3 jours. On ajoute ensuite de l'eau (200 ml) et on agite fortement le mélange pendant plusieurs minutes. On extrait la couche benzénique avec 4 fois 100 ml d'acide chlorhydrique à 10 %. On extrait à l'éther les solutions aqueuses combinées. Après concentration (sous vide) de la moitié de la solution aqueuse, on ajoute du carbonate de potassium solide afin de libérer la base libre. On extrait en continu pendant 24 heures la solution avec CHCl_3 . Après séchage et concentration de l'extrait à la pression atmosphérique puis distillation sous vide on obtient 5,09 g d'un liquide incolore, point d'ébullition : 105-110 °C. (15 mm); $\nu_{\text{max.}}^{\text{CHCl}_3}$ 1715 cm^{-1} .

C. 3-méthylamino-1,2,3,4-tétrahydrocarbazole. On chauffe sous reflux pendant 2 heures une solution de 15,4 g (0,121 mole) de 4-méthylaminocyclohexanone et 13,5 g (0,125 mole) de phénylhydrazine dans 200 ml de benzène contenant 0,1 g d'acide *p*-toluènesulfonique tout en recueillant l'eau libérée dans un collecteur Dean-Stärke. Après concentration du benzène on dissout le sirop de phénylhydrazone (24,7 g) dans 300 ml d'acide acétique

et on chauffe la solution pendant 3 heures à 90-95 °C. On distille sous vide l'acide acétique et on agite le résidu avec une solution diluée de NaOH. Après extraction par CHCl_3 , séchage et concentration sous vide on obtient 20,1 g d'un solide gras, fondant à 125-129 °C. On recristallise un échantillon pour l'analyser dans un mélange de benzène et d'éther (traitement au charbon de bois); point de fusion : 134-135 °C;

$\nu_{\text{max.}}^{\text{CHCl}_3}$ 3480 cm^{-1} (indole N—H), 3410 ($\text{w. CH}_3\text{NH—}$), maximum à 1630 et 1600 cm^{-1} ;

$\nu_{\text{max.}}^{\text{MeOH}}$ 226 $\text{m}\mu$ (ϵ 18 500) et 280 $\text{m}\mu$ (ϵ 5 460).

Analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2$.

Calculé (%) :

C : 78,00; H : 8,05; N : 14,00.

Trouvé (%) :

C : 77,48; H : 8,18; N : 13,96.

D. Maléate de 3-méthylamino-1,2,3,4-tétrahydrocarbazole. On dissout dans de l'acétone un échantillon de 11,3 g de 3-méthylamino-1,2,3,4-tétrahydrocarbazole (point de fusion 125-129 °C). On traite la solution avec du charbon de bois, et on traite le filtrat clarifié avec 1 mole-équivalent d'acide maléique dans une quantité minimale d'acétone. On ajoute approximativement la moitié de volume d'éther et au bout de quelques minutes le produit cristallise. On recueille le produit, on le lave avec un mélange d'acétone et d'éther, on le pulvérise et on le sèche pendant 16 heures dans un pistolet sécheur d'Abderhalden à 60 °C; on obtient 13,1 g d'un produit fondant à 159-160 °C; $\nu_{\text{max.}}^{\text{MeOH}}$ 224 $\text{m}\mu$ (ϵ 25 600) et 279 $\text{m}\mu$ (ϵ 6 040).

Analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2 (\text{CHCO}_2\text{H})_2$

Calculé (%) :

N (basique) : 4,43; N (total) : 8,86.

Trouvé (%) :

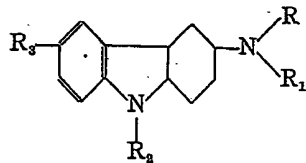
N (basique) : 4,33; N (total) : 8,79.

Il va de soi que la présente invention n'a été décrite ci-dessus qu'à titre explicatif mais nullement limitatif et que l'on pourra y apporter toutes variantes sans sortir de son cadre.

RÉSUMÉ

I. A titre de produits industriels nouveaux, les composés caractérisés par les points suivants pris séparément ou en combinaison :


1° Un composé ayant la formule suivante :



dans laquelle :

R est H ou un alcoyle inférieur;

R₁ est H ou un alcoyle inférieur; ou bien

 est un radical hétérocyclique mono-

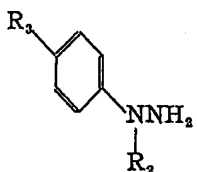
cyclique contenant un ou deux hétéroatomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et dans lequel un des hétéroatomes est l'azote;

R₂ est H ou un alcoyle inférieur;

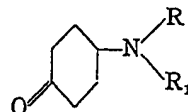
R₃ est H, OH ou un alcoxy inférieur, ainsi que ses sels d'addition d'acide.

2° Ce composé est plus particulièrement le 3-méthylamino-1,2,3,4-tétrahydrocarbazole.

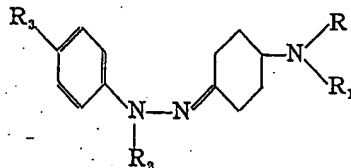
II. Procédé de préparation d'un composé selon le paragraphe I, 1°, consistant à faire réagir un composé de formule :



avec un composé de formule :



en vue de produire une phénylhydrazone substituée de formule :



et à cycliser cette phénylhydrazone substituée afin de former le dérivé tétrahydrocarbazole désiré.

Société dite :
MILES LABORATORIES, INC.

Par procuration :
SIMONNOT & RINUY

THIS PAGE BLANK (USPTO)